

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-279326

(43)Date of publication of application : 10.12.1991

(51)Int.Cl.

A61K 31/21

A61K 9/70

A61K 31/21

(21)Application number : 02-076796

(71)Applicant : NIPPON KAYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 28.03.1990

(72)Inventor : IWAO TADASHI
TOYONAGA JUN
SUMINO MICHIIRO
TAKAGI KOSUKE
OKUBO KAZUNORI
INOUE RINTARO
TANIGAWA KYUICHI

(54) PORTAL HYPERTENSION IMPROVER

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a medicine consisting of nitroglycerin pharmaceutical preparation having dermal administration form and capable of continuously improving portal hypertension without largely changing hepatic blood flow.

CONSTITUTION: A dermal administration preparation of nitroglycerin used in remedy for cardiac infarction or angina pectoris is used as a long-term remedy for portal hypertension accompanied by cirrhosis of the liver. The preparation can be simply administered and exhibits prolonged portal hypertension improving action and used as ordinary use method. For example, in a commercial 'Millisrol(R)' tape agent, the tape agent is applied to proper region (e.g. precordia) on skin surface of patient of portal hypertension. Though a well-known Vasopressin which is portal vein pressure depressing agent has strong side effects on circulatory organ, the aimed agent has no side effects.

⑫ 公開特許公報(A) 平3-279326

⑮ Int. Cl.⁵A 61 K 31/21
9/70
31/21

識別記号

ABN
3 4 1
ABR

庁内整理番号

6971-4C
7038-4C

⑬ 公開 平成3年(1991)12月10日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全3頁)

⑭ 発明の名称 門脈圧亢進症改善剤

⑯ 特 願 平2-76796

⑰ 出 願 平2(1990)3月28日

特許法第30条第1項適用 平成2年2月20日、財団法人日本消化器病学会発行の「日本消化器病学会雑誌」に発表

⑱ 発 明 者	岩 尾 忠	福岡県久留米市東区櫛原町2207-604
⑱ 発 明 者	豊 永 純	福岡県久留米市津福今町502
⑱ 発 明 者	角 野 通 弘	福岡県久留米市諏訪野町2145-1-208
⑱ 発 明 者	高 木 孝 輔	福岡県久留米市篠山3-179-3-201
⑱ 発 明 者	大 久 保 和 典	福岡県久留米市国分町1497-5-608
⑱ 発 明 者	井 上 林 太 郎	福岡県久留米市長門石町360-29-303
⑱ 発 明 者	谷 川 久 一	福岡県久留米市津福本町67-4
⑰ 出 願 人	日本化薬株式会社	東京都千代田区富士見1丁目11番2号

明 細 書

1. 発明の名称

門脈圧亢進症改善剤

2. 特許請求の範囲

1. 経皮投与形態のニトログリセリン製剤からなる門脈圧亢進症改善剤

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は門脈圧亢進症改善剤に関する。

〔従来の技術〕

門脈圧降下剤として例えばバソプレッシンが知られている。また従来ニトログリセリンの経皮投与製剤は特開昭56-133381などにより公知である。しかし、従来のニトログリセリン経皮投与製剤は心筋梗塞症治療や狭心症の治療に使用されているが門脈圧亢進症治療剤として使用された例はない。

〔発明が解決すべき課題〕

しかし、バソプレッシンは循環器に対し、副作用が強いという問題があり、新たな薬剤の開発が

期待されている。

〔課題を解決するための手段〕

本発明は経皮投与形態のニトログリセリン製剤からなる門脈圧亢進症改善剤に関する。

本発明の門脈圧亢進症改善剤として使用できるニトログリセリン製剤としては、ニトログリセリンが経皮吸収する形態の製剤であれば特に制限はないが、例えば特開昭56-133381号公報等に関示された①ゴム系粘着基剤、②極性基を有する粘着付与樹脂及び(又は)軟化剤からなる極性物質および③ニトログリセリンからなるテープ状ニトログリセリン製剤などがあげられる。好ましい製剤として天然ゴム約5~30g/㎡、水添ロジンエステルのグリセリンエステル樹脂などの極性基を有する粘着付与樹脂約2~12g/㎡フィントン[®]B-170(日本ゼオン)などの石油系脂肪族樹脂約2~12g/㎡、精製ラノリンおよびラノリン脂肪酸イソプロピルなどの軟化剤約3~18g/㎡ニトログリセリン約0.3~2g/㎡好ましくは約0.5~1.5g/㎡からなるテープ製剤があげられる。このような製剤

の1例としては市販のミリスロール[®]テープ(日本化薬(株)販売)などがあげられる。

本発明の門脈圧亢進によれば、門脈圧亢進改善に適当な量のニトログリセリンが持続的に放出され、製剤によっても異なるが約4~24時間、上記製剤の場合約4~15時間程度持続的に門脈圧亢進改善が達成される。

従来このような投与が簡便で、かつ持続的な門脈圧亢進改善剤はなく、本発明のニトログリセリン経皮投与製剤を用いることにより、肝血流量をあまり変化させることなく、門脈圧亢進を持続的に改善しうことは全くおどろくべきである。

本発明の門脈圧亢進症改善剤は通常の経皮投与製剤の使用法でよく、例えば上記市販のテープ剤では門脈圧亢進症の患者の皮膚面の適当な部位、例えば前胸部に貼付し1日2~3回貼り換えればよい。

(作用)

次に本発明の作用について説明する。

臨床試験例

同時に行った。

指定肝血流量(HBF)はインドシアニン単回注射法で査定した;門脈および肝臓の静脈血の継続的採取はインドシアニングリーン(0.5mg/kg)の単回ボルス注射後、3、6、9、12および15分に行った。HBFは $Q/\text{分}/ER/(1-Ht)$ で計算した。この $Q/\text{分}$ は門脈静脈のインドシアニングリーンの血清クリアランス、ERはインドシアニングリーンの肝臓抽出率、そしてHtはヘマトクリットである。動脈圧と心拍数(HR)は体外生命徴候監視装置(日本コーリン、BP103N)で測定した。平均動脈圧(MAP)は下記の式で計算した:

$$MAP = (\text{収縮期圧} + \text{拡張期圧} \times 2) / 3$$

肝臓内血管床抵抗(HVR)と臓器血管抵抗(SVR)はそれぞれ以下のように計算した:

$$HVR = (HVP/GBF) \times 80$$

$$SVR = [(MAP - FHV)/GBF] \times 80 - HVR$$

基底値の測定が済んだら対照患者群はプラセボの2本のブランクテープ(一本が10×5cm、厚さ80μm)を前胸に貼り、ニトログリセリン群患者は

患者および方法

組織学的に肝硬変が証明された14人の患者(男10、女4)が本研究に参加した。患者の平均年齢は 60.2 ± 6.9 才(平均±S.D.)であった。肝硬変の原因は、アルコール6例、肝炎後性肝硬変が8例であった。Pugh-Childの分類による硬変の程度はA級が7、B級が7であった。Pugh-Childの平均スコアは 6.5 ± 1.4 (平均±S.D.)であった。彼らは無作為に2群に割り付けた、即ち対照群7人とニトログリセリン投与群7人である。試験開始前に全ての患者から試験参加同意を受けた。

一夜絶食後、患者は血管カテーテル室に運び込まれて机のうえに仰臥させられた。局所麻酔下に肝臓静脈カテーテル(6-F)を右大腿静脈から挿入した。そして解放肝静脈圧(FHVP)と閉塞肝静脈圧(WHVP)を風船カテーテル法で測定した。肝臓静脈圧勾配(HVPG)はWHVPからFHVPを差し引いて測定した。次に、経皮肝臓横断門脈静脈カテーテル(5.5-F)を局所麻酔下に行い、門脈圧(PP)を直接定量した。これらのカテーテル挿入と測定は

2本のミリスロール[®]テープ(一本が10×5cmで厚さ80μm、5mgニトログリセリンを含む)を同じ様に貼った。

MAP、HRおよびPPはプラセボまたは薬物を投与後10、20、30、40、50および60分に、FHVP、WHVPおよびHBFは試験開始1時間後に測定した。

統計分析は対応、非対応データのスチューデントt-テストで、また相関係数は回帰直線法で行った。全て平均±S.D.で示した。

結果

全身性および内臓性血行動態に及ぼすニトログリセリンの影響

プラセボにくらべてニトログリセリン群は経皮投与の適用30分後からPPが低下し($1.3 \pm 3.7\%$ 対 $-6.6 \pm 3.8\%$, $p < 0.001$)、その後緩やかに60分後迄進み($-1.6 \pm 3.8\%$ 対 $-15.5 \pm 4.7\%$, $p < 0.001$)、同時にMAPの低下があった($-0.8 \pm 2.6\%$ 対 $-13.4 \pm 9.9\%$, $p < 0.005$)。肝臓静脈圧勾配も低下した($-3.3 \pm 13.8\%$ 対 $-24.4 \pm 10.7\%$, $p < 0.005$)。これらの低下はかわら

ず、HBF は変化しなかった ($0.1 \pm 8.6\%$ 対 $-1.4 \pm 13.0\%$)。HVR 値は有意に低下した ($-1.8 \pm 17.9\%$ 対 $-23.9 \pm 5.0\%$ 、 $p < 0.001$)。さらに、ニトログリセリン誘発の低動脈圧に基づく何等の障害も認められなかった。これらの結果は、(a) ニトログリセリンが1種の門脈圧低下剤であること、(b) 肝硬変患者でのニトログリセリンの門脈圧低下作用は肝臓内血管床の拡張によるものであり、(c) 経皮投与経路は肝硬変を伴う門脈高血圧の長期的治療法とすることができること、を示唆した。

〔結果〕

以上から明らかなように本発明の門脈圧亢進症改善剤は肝硬変を伴う門脈高血圧の長期的治療剤として期待される。

〔製剤例〕

系練りした天然ゴム(パールクレープ)10g、極性基を有する粘着付与樹脂(荒川化学工業㈱エステルガムH)4g、極性基を有しない粘着付与樹脂として飽和脂環式石油系樹脂(三井石油化学㈱製

; FTR-6100)4g および老化防止剤としてブチルヒドロキシトルエン0.1gをn-ヘキサン90gとトルエン10gからなる混合溶剤中に攪拌溶解した。

この粘着剤をシリコーン処理したポリエチレン積層剥離紙上のシリコーン処理面に固型分が32g/㎡によるように塗付して乾燥した。この粘着面上に、片面をマット加工し、その反対面はコロナ処理をした厚さ80 μ のポリエチレンフィルムのコロナ処理面を貼り合せて、剥離紙付きポリエチレンテープを得た。

次に、このポリエチレンテープの剥離紙を除去しながら粘着面に水添ラノリンを主成分とする10%のニトログリセリン軟膏を8g/㎡の割合で塗付し、ただちにその上を厚さ65 μ のシリコーン処理済アルミニウム積層ポリエチレンフィルムのシリコーン処理面で被覆し、40℃で約5日間熟成することによって、アルミニウム積層ポリエチレンフィルムを剥離台紙とするポリエチレンフィルム基材ニトログリセリン含有テープ(ニトログリセリン含有量8mg/100 μ m)が得られた。

特許出願人 日本化薬株式会社